

枸橼酸代謝に関する臨床的研究

第2編

血清中枸橼酸量に関する研究

千葉大学医学部小児科教室 (主任 佐々木哲丸教授)

山口 一 雄

KAZUO YAMAGUCHI

第1章 緒 論

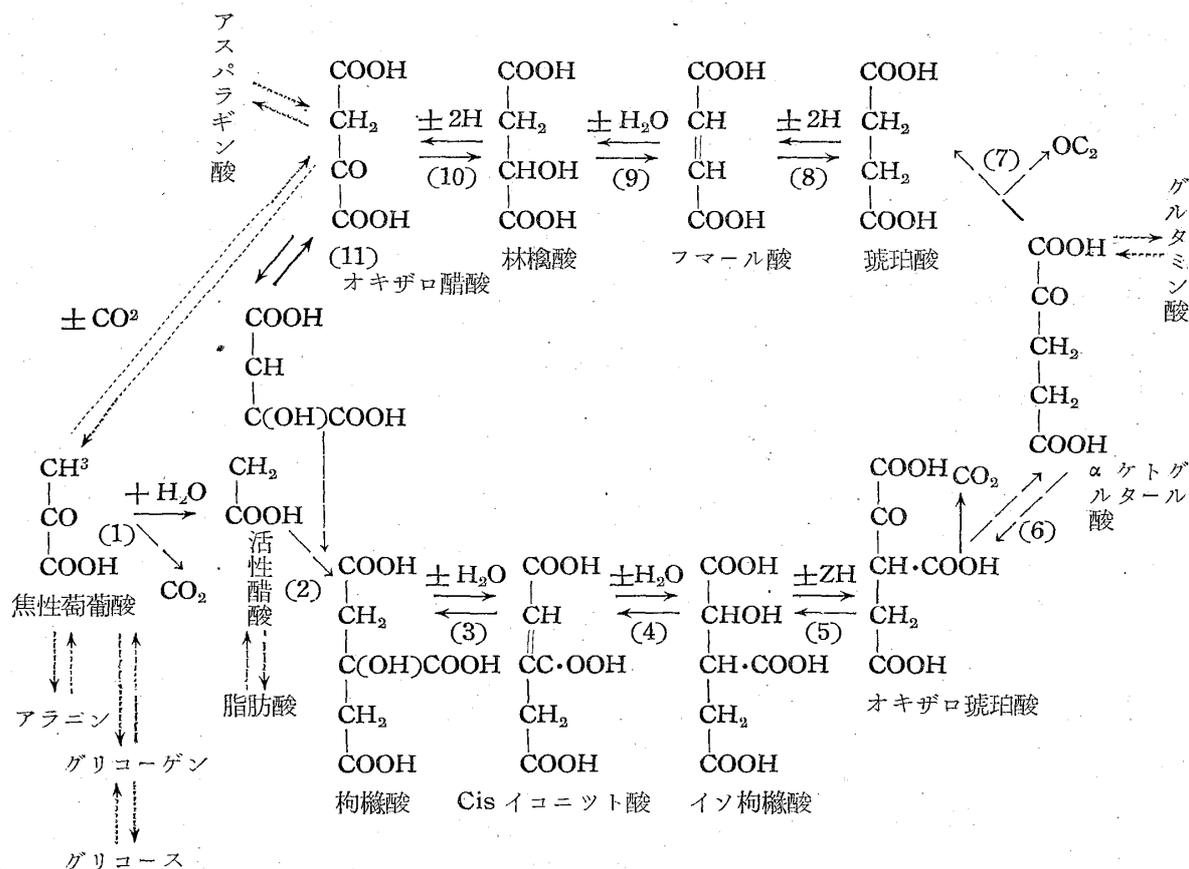
枸橼酸は 1847 年 Scheele に依り発見せられ、 $\text{CH}_2\text{COOH}-\text{C}(\text{OH})\text{COOH}-\text{CH}_2\text{COOH}$ の構造式を示す有機酸で、植物界に相当存在し、殊に果実には豊富に含有せられている。

動物体内より始めて枸橼酸を証明したのは 1888 年 Soxhlet 研究所の Henkel で、彼は牛乳中より之を証明した。其の後血液、尿、脳脊髄液、眼房水、精液、腎、肝、脳、肺、筋肉、骨髄、毛髪等生体の種々なる体液並びに組織中に枸橼酸の存在している事が⁽¹⁾⁽²⁾ 確認せられて来た。この事実より必然的に枸橼酸の成生及び消費との原因的関係並びに其の生理化学的意義に関する問題が注目せられて来た。Salant, Wise⁽³⁾, Woods⁽⁴⁾, Östberg⁽¹⁾ 等の実験に依り、食餌中に大量の枸橼酸を添加しても枸橼酸の排泄は増加して来ず、又 Boothby, Adams⁽⁵⁾, Sherman, Mendel, Smith⁽⁶⁾⁽¹⁴⁾ は長期飢餓の実験にて枸橼酸を経口的に何等投与せざるにも拘わらず尿中に枸橼酸が排泄し続けられる事を認め、かくして上記諸家は生体酸化現象の過程に於いて、枸橼酸は一つの間代謝産物であろうと見做している。1937 年 Krebs⁽⁷⁾ は焦性葡萄糖の酸化径路の解明に三カルボン酸輪廻なる学説を提唱し、枸橼酸は生体組織内に於いて其の酸素呼吸と密接なる関係に有る事を明らかにし、枸橼酸の生体内役割に就き其の意義が解明せられて来た。体内で糖質、脂質、蛋白質の所謂 3 大栄養素が酸化分解を受けて、 CO_2 と H_2O (蛋白質にては其の他に尿素等の窒素化合物) とを生じ、夫れと共にエネルギーが遊離して、それが利用される事は古くから良く知られた事実であつた。然し乍ら、之等のものが体内でどのような階梯を経て変化を受けるかと云う所謂中間代謝過程に関してはこれまで多くの生化学者の努力に依つて始めて明らかにされつゝある有様で、之には沢山の酵素乃至酵素複合体の関与している一連の継起的な反応群の総合されたものである事が明らかとなつて来ている⁽⁸⁾。糖中間代謝の研究に於いて、糖が無酸素条件下の解糖過程で焦性葡萄糖を経て乳酸に至る迄の事は大体解明せられたが、酸素存在の下に CO_2 と H_2O とに完全燃焼するまでの過程は長い間不確定であつた。この酸化径路の解明に対して最も有力なる学説として提出せられたのが Krebs の輪廻である。この説は其の後の研究、殊に最近の研究に依つて従来不明であつた点が色々明らかになるにつれて確實になつたばかりでなく、脂肪酸の酸化も、色々のアミノ酸の酸化も究極に於いては三カルボン酸輪廻に合流する事が確められて来て、其の重要性は益々高められて来た。Krebs の輪廻はこの様に体内での炭素化合物酸化の共通の終段階であると共に、この一連の反応に伴つて所謂高エネルギー磷酸結合が出来て、アデノシン三磷酸の生

成に利用せられるのである。即ち栄養素の酸化とエネルギーの遊離との連結が、Krebsの輪廻に関する酵素系に依つて行われると云う事実で、誠に生物現象の根源に横たわる代謝過程だと云つてよい。

なお、此の三カルボン酸輪廻の諸反応を、現在考えられている形のまゝ要約総括し図示すると次の如くである⁽⁹⁾。

Krebs 三カルボン酸輪廻



Krebs は焦性葡萄糖とオキザロ 醋酸とが縮合して枸橼酸が生成せられる事を示唆したが、此の場合焦性葡萄糖が容易に酸化的脱炭酸を受けて“活性醋酸”を生ずる事が知られてより、この活性醋酸とオキザロ 醋酸とが反応して直接枸橼酸を生ずるのであるという見解をとる傾向が強まつて来ている。醋酸とオキザロ 醋酸とから枸橼酸を生ずる場合、二つの途が考えられる。一つは両者の附加反応に依つて直接枸橼酸となる途であり、他は両者が縮合してアコニット酸となり、之からアコニターゼの作用に依つて間接的に枸橼酸が作られる途である。然し最近 Ochoa⁽⁹⁾ は鳩の肝臓から普通“縮合酵素”と呼ばれている酵素を調製する事に成功した。この酵素には實際上アコニターゼを含んでいないが、適当な条件の下で、之に醋酸とオキザロ 醋酸とを加えると、大量の枸橼酸が生成する事を見出し、この結果枸橼酸が直接に生成する事を認め、それはアコニット酸を経て合成されるのではない事が始めて証明されたのである。

上述せる Krebs 輪廻より、枸橼酸は廻路の後続反応が諸因子に依り阻害されると、生体内に枸橼酸の蓄積を来す事が想像せられる。Stoppani⁽¹⁰⁾ は正常犬に此輪廻を阻害する一物質

なるマロン酸を注射して、血清中枸橼酸量の増量してくる事を認めている。

血清中の枸橼酸を始めて証明したのは1930年 Benni, Schérsten, Östberg⁽¹¹⁾ であり一般に健康成人の値は 2.4 ± 0.6 mg/dl とせられている。小児及び成人に就き比較測定したのは Boothby, Adams⁽⁷⁾⁽¹²⁾ で彼等は年長になるにつれ減少してくる事を認め、又 Natelson et al⁽¹²⁾ は新生児をも測定し新生児にて最高を示すと述べている。病的状態に関する最初の研究は Schérsten⁽¹³⁾ で彼は肺炎、癌、腎結石、尿毒症、手術後に於いて血清中枸橼酸量の低値を認め、又 Thumbberg⁽¹⁵⁾ は更に Hypocitricaemie 及び Hypercitricaemie に分け研究し血清中枸橼酸量の異常に低値のもの或は異常に高値のものに Hypo 及 Hypercitricaemie なる名称を付し、Schérsten の肺炎、手術後、癌に Hypocitricaemie の存在すると云う事を確認し、更に肺炎のみならず他の炎症性疾患に於いても又 Hypocitricaemie を観察し、尚 Hypercitricaemie は糖尿病、肝炎、バセドウ氏病にて認めている。Sjöström⁽¹⁵⁾ は生体の枸橼酸代謝に関する肝臓の意義を強調し、血清中枸橼酸は肝臓及び胆道疾患に対する重要な診断となる。例えば血清中枸橼酸は肝臓疾患に際して常に高値を示すと述べて居り、Ames, Syllm, Rapoport⁽¹⁶⁾ も之を確認している。

血清中枸橼酸は Ca と溶解性複合体を作ると一般に考えられて居り Ca 代謝に関与すると云われている。近年 Harrison and Harrison⁽¹⁷⁾ は佝僂病患児に測定を行い異常低値を示すと述べている。かくの如く外国に於いては血清中枸橼酸量の測定が種々なされているが、小児に関しては比較的少く、本邦には未だ報告を見ない。

著者は物質代謝が成人と異り且つ生長発育の旺盛なる小児期に於いて、先ず正常人に就き血清中枸橼酸の状態を知らんとして小児期各年令層並びに性別に依る血清中枸橼酸量の測定を計り、併せて小児期二、三疾患即ち胎児性軟骨異栄養症、急性及び慢性肝障害、急性腎炎、ネフローゼの患児に就き測定を企図した。

次に、薬物に依る影響に関しては、Smith, Orten⁽¹⁸⁾ 及び Miller et al⁽²⁴⁾ に依り枸橼酸或は乳酸、林檎酸、フマル酸、琥珀酸の如き枸橼酸前段階物質を経口投与すると血清中枸橼酸量の増量してくる事が認められ、Alwall⁽⁷⁾ は副甲状腺ホルモンを犬に投与し血清 Ca 及び枸橼酸の上昇を認めている。そこで著者は枸橼酸、Ca 代謝に関与するビタミン D、更に新陳代謝亢進の作用有りとされる沃度カゼインの3種に就き、投与後の変動を観察せんと試みた。

第2章 検査方法

血清中枸橼酸量測定には Pentabromazetone 法の一変法である Natelson et al 法を用いた。本法の詳細は第1編第2章にて述べたので、今重複を避けるため、異なる点のみを述べる。

血清を採血後直ちに分離し、血清 2.0 cc に 10% 三塩化醋酸溶液 2.0 cc を加え、この混液を 10 分間放置し、2500 回転で遠沈し除蛋白する。此上澄液 2.5 cc をとり蓋付スピッツグラスに入れ、以下

乳汁の場合と全く同様に行つた。

第3章 検査材料

正常人血清に関して、新生児（臍帯血）は千葉大学産婦人科で分娩し、母子共に健康なる者、乳児以後の小児は千葉大学小児科外来児、千葉県保田町東京都児童福祉園児、千葉県四街道千葉大学附属第二中学校生徒、並びに千葉県君津郡長浦村東京都長浦分院収容児より、栄養発育良好な者から得た。健康成人は医師及看護婦に就いて測定した。

第1表 健康人の血清中枸橼酸量測定値

年令	新生児	乳 児		1~5年		6~15年		成 人	
例数	3	10	7	13	10	10	7	9	8
性		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
測定血清中枸橼酸量 mg/dl	2.94	4.24	1.72	0.80	2.80	2.12	2.48	1.64	1.52
	3.58	1.92	2.25	2.20	3.49	2.96	1.12	2.48	2.20
	2.48	2.50	2.52	2.68	2.66	3.16	0.93	2.40	2.32
		2.48	1.65	2.66	2.24	2.0	3.01	2.16	1.52
		2.12	1.50	1.32	1.44	2.00	3.45	1.84	2.60
		2.12	2.28	2.64	1.12	2.60	1.58	2.68	3.04
		1.80	3.11	2.68	2.40	3.06	2.48	1.62	2.80
		2.24		1.85	2.17	1.80		2.00	1.91
		1.20		2.05	1.80	3.00		2.32	
		2.72		1.53	1.60	1.88			

第2表

	例数	範囲 (mg/dl)	母平均信頼限界 (mg/dl)
新生児	3	2.48 ~ 3.58	$1.88 \leq m \leq 4.12$
乳 児	男 10	1.20 ~ 4.24	$1.77 \leq m \leq 2.89$
	女 7	1.50 ~ 3.11	$1.59 \leq m \leq 2.69$
幼 児	男 13	0.80 ~ 2.68	$1.72 \leq m \leq 2.38$
	女 10	1.12 ~ 3.49	$1.62 \leq m \leq 2.67$
学 童	男 10	1.80 ~ 3.16	$2.18 \leq m \leq 2.74$
	女 7	0.93 ~ 3.45	$1.21 \leq m \leq 3.04$
成 人	男 9	1.62 ~ 2.68	$1.92 \leq m \leq 2.34$
	女 8	1.52 ~ 3.04	$1.77 \leq m \leq 2.71$

(危険率 5%)

胎児性軟骨異常栄養症，急性及び慢性肝障碍，急性腎炎，ネフローゼは千葉大学小児科外来及入院せる患児に就き測定を行った。

なお，採血は可及的に空腹時を選んで施行した。

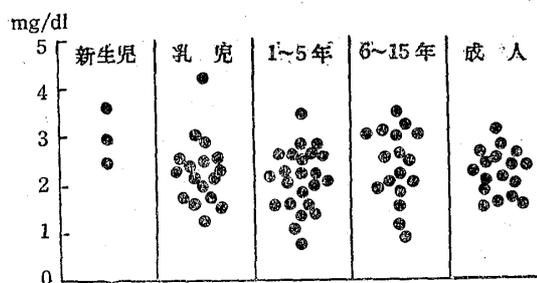
第4章 検査成績

第1節 健康人の血清中枸橼酸量並びに年令及性別に依る差異。

健康なる新生児 3 例，乳児 17 例，1~5 才 23 例，6~15 才 17 例，成人 17 例，合計 77 例に就いて測定し，其の成績は第 1, 2 表及び第 1 図の如くであった。

以上の成績より年令的には 5% 危険率をもつて有意の差異は認められなかつた。又男女別に分け，

第1図 健康人血清中枸橼酸量分布図



各々の母平均信頼限界を求めると第 3 表の如くで，性別に依る差異も認められなかつた。

従つて，健康人に於いて測定せる 77 例に就き母平均信頼限界を求めると $2.05 \leq m \leq 2.37$ mg/dl で

第3表

性別	例数	母平均信頼限界 (mg/dl)
男	42	$2.04 \leq m \leq 2.42$
女	32	$1.88 \leq m \leq 2.42$

(危険率 5%)

あつた。

第2節 小児期二、三疾患患児に於ける血清中枸橼酸量。

第1項 胎児性軟骨異栄養症

胎児性軟骨異栄養症患児血清 8 例に就き測定せる成績は第4表の如くである。

第4表

氏名	年令	性別	枸橼酸含有量 (mg/dl)
永田	3年	女	3.13
小池	3年	女	2.00
田中	4年	女	1.60
中村	6年	女	2.88
加納	8年	男	2.96
清田	11年	男	2.66
堀井	11年	男	2.00
野沢	13年	女	2.26

母平均信頼限界 $2.00 \leq m \leq 2.88$

本患児の血清中枸橼酸量は 5% 危険率にて、健康人のそれと有意の差を認めなかつた。

第2項 急性及び慢性肝障害

肝障害患児 11 例を急性及び慢性に分ち (臨牀診断名は夫々第5表に記載した) 測定せる成績は第5

表の如くで、急性及び慢性肝障害にて共に異常高値を認めたが就中急性肝障害に於いては 5% 危険率をもつて正常値と有意の差を示していた。

第3項 急性腎炎及びネフローゼ

急性腎炎 5 例、ネフローゼ 4 例に就き測定せる成績は第6表の如くである。

第6表

急	氏名	年令	性別	枸橼酸量 mg/dl
腎炎	寺田	5才	男	1.72
	浜田	6才	男	1.44
	荒木	5才	女	1.56
	安藤	7才	男	1.80
	長島	5才	女	2.00
母平均信頼限界				$1.42 \leq m \leq 1.98$
ネフローゼ	戸村	9才	男	0.84
	大口	4才	男	0.84
	椎名	4才	女	1.40
	小倉	4才	男	1.08
母平均信頼限界				$0.56 \leq m \leq 1.44$

以上の成績より、急性腎炎、ネフローゼ共 5% 危険率をもつて正常値と有意の差を認めたが、ネフローゼでは著明なる異常低値を示していた。

第3節 二、三薬物投与に依る影響

第1項 枸橼酸投与に依る影響

健康人 5 名に就き枸橼酸 1 瓦宛投与し、30 分後に採血し、其の前後にて測定を行い、測定成績は第7表の如くである。

第5表

急性肝障害	氏名	年令	性別	枸橼酸量 mg dl	臨牀診断名
急性肝障害	田野	8才	女	3.44	流行性肝炎
	岩船	5行	女	4.51	"
	向後	5才	男	3.76	"
	川崎	5才	男	2.50	"
	友野	5才	男	3.66	"
	篠部	13才	女	4.88	急性黄色肝萎縮症
母平均信頼限界				$2.89 \leq m \leq 4.67$	
慢性肝障害	市東	13才	男	3.81	肝硬変症
	秋田	7才	男	2.94	"
	及川	2才	女	2.40	"
	佐藤	13才	女	3.20	細肝硬変症肝炎
	高橋	13才	男	2.08	鬱血肝
母平均信頼限界				$2.12 \leq m \leq 3.66$	

第 7 表

氏 名	年 令	枸橼酸量(mg/dl)		変 動 率
		投与前	投与後	
山 本	17 才	1.60	1.85	+15.6%
吉 田	15 才	2.12	2.76	+23.1%
遠 藤	15 才	1.65	2.48	+50.3%
須 藤	15 才	2.52	3.32	+31.7%
内 田	15 才	2.80	2.88	+2.9%

検査せる全例に枸橼酸投与後、血清中枸橼酸量の上昇を認めた。

第 2 項 ビタミン D 投与に依る影響

健康人 4 例に就き、チョコラ D 1 日 10 万単位を 1 週間毎日筋注し、其注射前後にて測定を行った。測定成績は第 8 表に示してある。

第 8 表

氏 名	年 令	枸橼酸量(mg/dl)		変 動 率
		投与前	投与後	
高 見	14 才	1.80	1.88	+4.4%
黒 瀬	9 才	2.20	2.36	+7.2%
野 田	14 才	2.00	2.80	+40.0%
中 原	11 才	1.86	2.60	+28.4%

ビタミン D 投与後全例に血清中枸橼酸量の上昇が認められた。

第 3 項 沃度カゼイン投与に依る影響

健康人 5 例に過剰投与と思われる量、即ち沃度カゼイン 1 日 6 錠 (1 錠中沃度含有量 0.05 g) を毎日 4 日間連続投与し、其前後に於いて測定を行い、其成績は第 9 表の如くである。

第 9 表

氏 名	年 令	枸橼酸量(mg/dl)		変 動 率
		投与前	投与後	
市 の 瀬	14 才	1.05	1.20	+14.2%
川 井 田	13 才	1.80	2.00	+12.2%
塚 谷	14 才	1.40	1.25	+10.7%
斎 藤	14 才	2.00	2.05	+2.5%
山 崎	13 才	2.28	2.40	+5.2%

検査例 5 例中 4 例に於いて、沃度カゼイン投与後上昇を認め、1 例に下降を認めたが、其の変動は軽度であつた。

第 5 章 総括並びに考按

現今、枸橼酸代謝の重要性が論じられて来たので、著者は諸種年齢層に於ける健康人の血清中枸橼酸量を測定すると共に、胎児性軟骨異栄養症、急性及び慢性肝障害、急性腎炎、ネフローゼ患児にても測定を行い、又、枸橼酸、ビタミン D、沃度カゼ

イン投与後の血清中枸橼酸量の変動を観察した。

健康成人の血清中枸橼酸量は Benni, Schersten, Östberg⁽¹¹⁾ に依ると 0.9~4.8 mg/dl, Schersten⁽¹³⁾ は 1.5~4.0 mg/dl (平均 2.4 ± 0.6 mg/dl), Sjöström⁽¹⁵⁾ は 2.05 ± 0.18 mg/dl, Chang and Freeman⁽²⁰⁾ 1.5~4.0 mg/dl, Natelson et al⁽¹⁹⁾ は 1.92~2.60 mg/dl と述べて居り、又、Boothby, Adams⁽⁷⁾ は年長になるにつれて減少してくる事を認め、Natelson et al⁽¹²⁾ は新生児の飢餓時血清中枸橼酸量は年長児より高く 3~6 mg/dl であると述べている。著者は新生児、乳児、1~5 才、6~15 才、成人に分け、又、観察し得た乳児以後の性別に依る差異を測定したところ、有意の差は認められなかつた。即ち小児期と成人に於いて物質代謝が異なる事を推定し得るが、血清中枸橼酸量を以つて説明する事は出来なかつた。健康人 77 例の母平均信頼限界は 2.05 ≤ m ≤ 2.37 mg/dl (危険率 5%) で上記諸家の報告せる値と略一致していた。

次いで、胎児性軟骨異栄養症、急性及び慢性肝障害、急性腎炎、ネフローゼ患児に就き測定を行った。

胎児性軟骨異栄養症は昔先天性佝僂病と呼ばれていたが、其の後軟骨内化骨の障碍に依り起るものと考えられている。本症患児血清中枸橼酸量は正常範囲内の値を示していた。Harrison and Harrison⁽¹⁷⁾ は佝僂病患児にて低値を示すと述べて居り、血清 Ca は重症佝僂病にて減少してくる事が知られているが、胎性軟骨異栄養症では減少せず寧ろ上昇してくる事が認められている⁽²²⁾。血清中枸橼酸は枸橼酸 Ca の型にて存在していると考えられて居り、かかる点から胎児性軟骨異栄養症の場合、佝僂病と異り枸橼酸量が正常値を示していると思われ、胎児性軟骨異栄養症と佝僂病との鑑別診断に或る程度役立つものと考えられる。

小児にて肝障害を急性及び慢性に分け測定したところ、急性及び慢性肝障害両者に於いて異常高値を示し、正常値とは 5% 危険率を以つて有意の差を認めた。なお、急性肝障害と慢性肝障害と比較すると前者の方が高値を示す如く思われたが、有意の差は認められなかつた。肝臓疾患にて高枸橼酸血症の存在する事は Sjöström⁽¹⁵⁾, Schersten⁽¹³⁾, Ames, Syllm, Rapoport⁽¹⁶⁾ に依り均しく認められて居り、著者の成績も同様であつた。

Sjöström は生体の枸橼酸代謝に関する肝臓の意義を強調し、肝臓疾患の際、肝の枸橼酸代謝不全

があり、其の為に発生すると述べているが、後に Martensson⁽²³⁾ は此説に批判を加え、血清中枸橼酸量の上昇する事は唯単に枸橼酸燃焼力の低下と云う事のみでは説明出来ず、肝障害の結果として新陳代謝の変化が生じ、之に関連して枸橼酸代謝に変調を起し、枸橼酸量の上昇が発現すると推定している。従つて、肝臓障害に基づく、枸橼酸燃焼力の低下と、枸橼酸代謝障害の結果より生ずるものと考えられ、肝障害にて高枸橼酸血症を認める事は肝機能検査の一助として利用し得るものと思われる。

急性腎炎及びネフローゼ患児に就き測定すると、両者共に異常低値を示し、正常値とは 5% 危険率を以つて有意の差が認められ、又急性腎炎とネフローゼとの間にも有意の差が認められた。かかる疾患にて血清中枸橼酸量を測定せる文献は未だ見当らず諸家の報告と比較する事は来ず、其の機転に就いても不明であるが枸橼酸代謝に腎臓が重要な役割を演じている事が窺われる。ネフローゼにて著明なる異常低値を示したる事は本症に存在する水血症にも一因すると考えられる。

血清中枸橼酸量は種々なる因子に依り変動する事が認められているが、Smith, Orten⁽¹⁸⁾ は枸橼酸及び枸橼酸前段階物質を投与すると血清中枸橼酸量の上昇してくる事を述べているが、著者も健康人に枸橼酸を投与し、全例上昇を認めた。之は投与せる

枸橼酸が血中に移行する事にも起因するであろうが、枸橼酸が焦性葡萄糖の炭酸ガスへの酸化に対して触媒的作用⁽⁹⁾を有している事より枸橼酸投与に依り体内枸橼酸産生増加が起る為と考えられる。ビタミン D 投与に関し、Harrison and Harrison⁽¹⁷⁾ ⁽²¹⁾ は佝僂病患児にビタミン D 投与後、治癒傾向の有る際常に上昇を伴うと述べ、又 Harrison⁽²⁾ はビタミン D 過剰症にて血清中枸橼酸量の高値を認めている。著者の健康人に就いてビタミン D 10 万単位 1 週間連日注射した成績では全例上昇を認めた。其の機転に就いては未だ不明であるが、ビタミン D の血清中 Ca 上昇作用に関連して枸橼酸量が増加してくる事も一因と考えられる。沃度カゼイン過剰投与の後、血清中枸橼酸量は稍々上昇してくる様に思われたが、其の変動は軽度であつた。甲状腺ホルモンの過剰投与は一過性の甲状腺機能亢進症を惹起せしめるものと考えられ、此の際の生化学的変化、特に Ca に就いては Mc Cullagh, Aub, Ruppel, Gross⁽²⁵⁾ は血清中 Ca 量に何等変化を認めずと述べ、又 Robertson⁽²⁶⁾ は軽度ではあるが血清中 Ca 量の低下が認められると述べている。従つて、血清中 Ca と密接なる関係を有していると思われる枸橼酸に対して沃度カゼインの投与は余り影響を与えない様に考えられる。

第6章 結 論

健康小児 60 例、成人 17 例、胎児性軟骨異栄養症 8 例、急性及び慢性肝障害 11 例、急性腎炎及びネフローゼ 9 例に就き Natelson et al の方法にて血清中枸橼酸量を測定し、更に健康小児に枸橼酸、ビタミン D、沃度カゼインを投与し、其の後の変動を測定した。

(1) 健康人の血清中枸橼酸量の母平均信頼限界は $2.05 \leq m \leq 2.37$ mg/dl で、年令別に見ると新生児 $1.88 \leq m \leq 4.12$ mg/dl、乳児 $1.91 \leq m \leq 2.71$ mg/dl、1~5 才 $1.82 \leq m \leq 2.38$ mg/dl、6~15 才 $1.95 \leq m \leq 2.71$ mg/dl、成人 $1.94 \leq m \leq 2.42$ mg/dl であり、危険率 5% を以つて年令的差は認められず、又性別より見ると男 $2.04 \leq m \leq 2.42$ mg/dl、女 $1.88 \leq m \leq 2.42$ mg/dl で同様に有意の差を認めなかつた。即ち、年令別及び性別に依る物質代謝上の差異を血清中枸橼酸量を以つて窺い知る事が出来なかつた。

(2) 胎児性軟骨異栄養症患児の血清中枸橼酸量は $2.00 \leq m \leq 2.88$ mg/dl で正常範囲内の値を示し、之は佝僂病患児と異り、鑑別診断の一助として用い得るものと考えられる。

急性及び慢性肝障害患児にて測定すると、前者では $2.89 \leq m \leq 4.67$ mg/dl、後者では $2.12 \leq m \leq 3.66$ mg/dl を示し、両者共に正常値と 5% 危険率を以つて有意の差を認め、肝障害患児に高枸橼酸血症の有る事を認めた。之は肝障害に基づく枸橼酸燃焼力の低下と、枸橼酸代

謝障碍の結果より生ずるものと考えられる。なお、急性肝障碍と慢性肝障碍とを比較すると前者の方が高値を示す如く思われたが推計学上有意の差は認められなかつた。

急性腎炎及びネフローゼ患児にて測定すると、前者では $1.42 \leq m \leq 1.98$ mg/dl, 後者では $0.56 \leq m \leq 1.44$ mg/dl を示し、両者共正常値と推計学上有意の差を認めた。其の機転は未だ不明であるが枸橼酸代謝に腎臓が重要な役割を演じている事が窺われ、ネフローゼにて特に著明なる異常低値を認めた事は本症に存在する水血症も其の一因であろうと考えられる。

(3) 枸橼酸経口投与並びにビタミン D 注射に依り血清中枸橼酸量の上昇を認めたが、沃度カゼイン過剰投与では余り変動が認められなかつた。

本編を終るに臨み、恩師佐々木哲丸教授の御懇篤なる御指導御校閲に対し深甚なる謝意を表する。本研究の一部は文部省科学研究費に依る。

参 考 文 献

- 1) Östberg: Scand. Arch. Physiol. **62**, 81, 1931.
- 2) Täufel, Krusen: Z. analyt. Chem., **131**, 341, 1950.
- 3) Salant, Wise: J. Biol. Chem., **28**, 27, 1916.
- 4) Woods: Amer. J. Physiol., **79**, 321, 1927.
- 5) Boothby, Adms: Amer. J. Physiol. **107**, 471, 1934.
- 6) Sherman, Mendel, Smith: J. Biol. Chem., **113**, 265, 1936.
- 7) Dixon: J. Bone Surg. **33-B**, 2, 1951.
- 8) 医学のあゆみ: **15**, 2, 101, 昭和 28.
- 9) Boldwin: 動的生化学, 1953.
- 10) Pincus, Natelson, Lugovoy: J. Clin. Invest., **27**, 450, 1948.
- 11) Benni, Schersten, Östberg: Biochem. Z. **223**, 443, 1930.
- 12) Natelson, Pincus, Lugovoy: J. Clin. Invest., **27**, 446, 1948.
- 13) Schersten: Skand. Arch. Physiol., **63**, 124, 1931.
- 14) Sherman, Mendel, Smith: J. Biol. Chem., **113**, 247, 1936.
- 15) Sjöström: Acta. chir. scand. Suppl. **49**, 238, 1937.
- 16) Ames, Syllm, Rapoport: Pediatrics **6**, 361, 1950.
- 17) Nutrition Reviews: **10**, 8, 1952.
- 18) Smith, Orten: J. Biol. Chem., **124**, 43, 1938.
- 19) Natelson, Pincus, Lugovoy: J. Biol. Chem., **175**, 745, 1948.
- 20) Chang, Freeman: Amer. J. Physiol. **160**, 330, 1950.
- 21) Harrison: Pediatrics **14**, 285, 1954.
- 22) 佐々木哲丸: 日児会誌, **57**, 7, 昭和 28.
- 23) Martensson: Skand. Arch. Physiol., **80**, 303, 1938.
- 24) Miller et al: J. Clin. Invest., **27**, 549, 1948.
- 25) Mc. Gawack: The Thyroid, 1951.